

PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 19 72

THÈSE

118^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Patrice BAUWENS

né le 2 juillet 1944 à PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1972

comparaison de la vitesse de sédimentation
globulaire et l'haptoglobine au cours
du rhumatisme articulaire aigu.

Président : Monsieur M-F JAYLE, professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 19 **72**

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Patrice BAUWENS

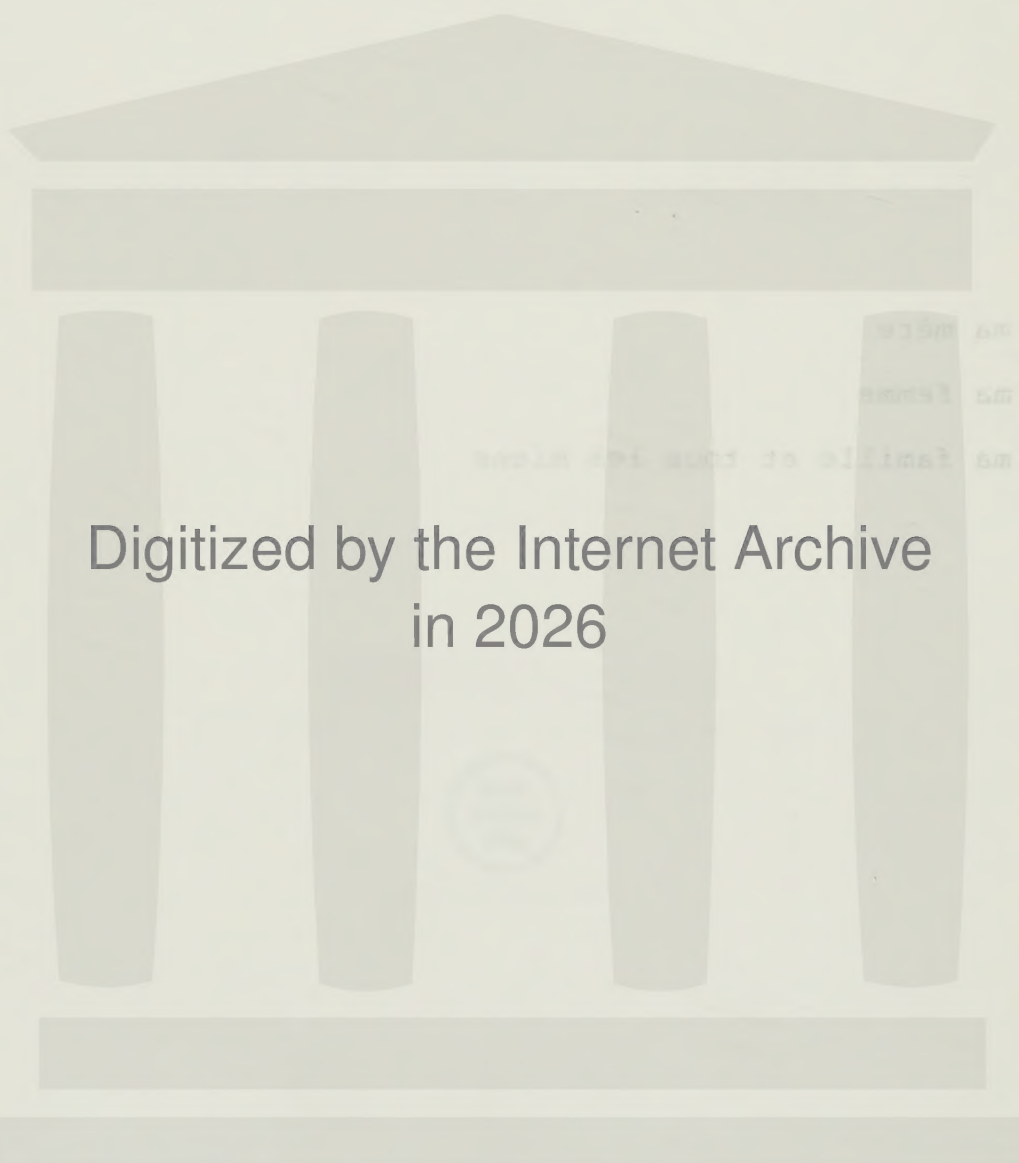
né le 2 juillet 1944 à PARIS



PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

comparaison de la vitesse de sédimentation
globulaire et l'haptoglobine au cours
du rhumatisme articulaire aigu.

Président : Monsieur M-F JAYLE, professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0040

A Monsieur le Professeur Max-Fernand JAYLE

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jacques CHEVALLIER

qui m'a prodigué son enseignement au Centre de
Nanterre, a bien voulu me donner ce sujet et en
aider la réalisation.

PLAN

I - Introduction

- Généralités
- Historique
- Le dosage de l'haptoglobine par la méthode de Jayle
- Les autres méthodes d'évaluation des glycoprotéines sériques.

II - L'enquête

- Conditions de l'enquête
- Les variations du taux de l'haptoglobine au cours du R.A.A.
- Les variations de la V.S.G.
- De l'absence de corrélation entre le taux de l'haptoglobine et la V.S.G.
- Incidence du traitement corticoïde
- Variations en fonction de la durée de la période des altérations biologiques.

III - Variations du taux de l'haptoglobine dans quelques formes cliniques

- Influence de l'âge des enfants sur les taux observés au cours des crises
- Influence de l'état cardiovasculaire

IV - Observations

V - Conclusions

VI - Bibliographie

INTRODUCTION

Le rhumatisme articulaire aigu reste une maladie bien mystérieuse. S'il est vrai que de nombreux progrès sont réalisés depuis la description clinique de la maladie par BOUILLAUD, il est toujours difficile de répondre aux questions si souvent posées par les parents quant à la durée probable de la crise.

L'infection streptococcique déclenchante, l'inflammation rhumatismale qui en est la conséquence, sont des réalités indiscutables. L'efficacité du traitement actuel, antiinflammatoire et antiinfectieux, est tout aussi réelle.

Cependant, la rançon de ces progrès est que le visage du rhumatisme articulaire aigu s'est profondément modifié. La symptomatologie clinique s'estompe rapidement sous l'effet de quelques jours de traitement.

Force est donc de recourir à une batterie d'examens complémentaires. Mais, eux aussi, sont souvent influencés par le traitement. Ceci est particulièrement vrai pour la vitesse de sédimentation globulaire qui revient à la normale en deux semaines de traitement. Il serait souvent possible d'envisager une erreur de diagnostic s'il n'existait pas des anomalies du protidogramme qui se situent au niveau des alpha 1 et des alpha 2 globulines.

Nous avons pensé qu'il serait particulièrement intéressant d'étudier au cours et au décours de la crise de rhumatisme articulaire aigu, les variations du taux de l'haptoglobine sérique parce qu'elle constitue la composante variable principale de la richesse d'un sérum en alpha 2 globulines au cours de tout syndrome inflammatoire et en particulier au cours du R.A.A..

Le dosage de l'haptoglobine par la méthode d'activation de JAYLE est le seul procédé permettant l'expression directe des résultats en grammes par litre.

On peut donc penser à priori, que le taux de l'haptoglobine est la méthode de choix pour apprécier le degré de l'état inflammatoire. Il est donc du plus vif intérêt de comparer ce taux à la vitesse de sédimentation globulaire, qui est très largement utilisée, malgré les nombreux facteurs qui commandent ses variations, du fait de la facilité de son exécution technique et de son faible coût.

HISTORIQUE

Il a fallu attendre les travaux de Westergreen sur la sédimentation globulaire pour disposer d'un procédé objectif d'étude de l'intensité de la réaction inflammatoire dans de nombreuses maladies, et en particulier au cours du rhumatisme articulaire aigu. Cette méthode est très facile à réaliser, donc d'un usage très général. Mais elle est influencée par de nombreux facteurs ; les principaux sont les suivants : la richesse du sang en hématies : l'anémie accélère la chute des globules rouges, la polyglobulie agit de façon inverse ; la présence dans le sérum d'une protéine dont la structure moléculaire est linéaire à tendance aussi à augmenter la V.S.G., ce fait est particulièrement remarquable en ce qui concerne le taux sanguin du fibrinogène. Ce manque de spécificité est le plus grave reproche que l'on puisse faire à cet examen.

La découverte en 1937 par Tiselius de l'électrophorèse des protéines a permis d'évaluer avec plus de précision le degré de l'état inflammatoire. En effet il est dès lors possible d'étudier séparément les différentes fractions protéiques du sérum. On a pu montrer que les fractions alpha-1 et alpha-2 étaient augmentées au cours des syndromes inflammatoires donc au cours du rhumatisme articulaire aigu. Malheureusement, cet examen nécessite un appareillage délicat, encombrant et coûteux, ce qui limite ses possibilités d'utilisation en pratique médicale quotidienne.

La découverte de l'électrophorèse sur papier ou sur support synthétique (cellogel) est une étape importante. Il est désormais facile et rapide d'évaluer les proportions respectives des différents groupes de protéines sur un échantillon de sérum de petit volume. Malheureusement l'évaluation de la richesse d'un sérum en alpha-2 globulines est peu précise : dans le protidogramme ces globulines qui représentent une des fractions les plus faibles, sont révélées avec l'ensemble des protéines sériques ; le glucidogramme est une électrophorèse dans laquelle un colorant spécial est utilisé. Il met en évidence les glycoprotéines. Ce test reste cependant d'interprétation difficile en clinique ; son usage est réservé à la recherche.

Le test au Cétavlon mesure par floculation, la richesse d'un sérum en alpha-2 et en particulier, en haptoglobine. Ce test est peu fiable, de nombreuses autres protéines "parasites" peuvent fausser les résultats.

En 1938, Jayle découvre dans le sérum une protéine ayant comme particularité de donner lieu à la formation de complexes avec l'hémoglobine circulante. Il s'agit de l'haptoglobine. Cet auteur a démontré ultérieurement que l'haptoglobine était la composante variable principale des alpha-2 globulines dans les états inflammatoires.

Le dosage de cette protéine est d'un grand intérêt dans de nombreux domaines de la pathologie et, en particulier, chaque fois qu'existe une réaction inflammatoire. C'est ainsi par exemple que le taux de l'haptoglobine est augmenté au cours de tuberculoses pulmonaires, au décours des interventions chirurgicales. Son étude est donc particulièrement indiquée au cours du rhumatisme articulaire aigu.

De plus, le dosage par la méthode de Jayle et la connaissance du poids moléculaire de l'haptoglobine permettent d'exprimer directement les résultats en grammes par litre. C'est un avantage considérable sur les autres méthodes.

Enfin les progrès technologiques actuels rendent possible l'utilisation d'un matériel automatique pour les dosages de routine.

PRINCIPES DU DOSAGE DE L'HAPTOGLOBINE PAR LA METHODE

D'ACTIVATION DE JAYLE.

Il est simple. Il est basé sur le fait que le complexe formé par l'haptoglobine et l'hémoglobine est doué d'une activité peroxydasique importante. Dans la méthode originale, cette activité est mesurée par l'intermédiaire de l'oxydation de l'iodure de potassium par de l'hydroperoxyde d'éthyle. L'iode libéré est dosé au bout d'un temps déterminé (5 minutes) par de l'hyposulfite en présence d'empois d'amidon. Dans certaines conditions, la réaction est proportionnelle à la quantité d'haptoglobine qui s'est liée à l'hémoglobine. Il est donc facile par simple règle de trois, de déterminer le volume de sérum testé qu'il faudrait ajouter pour saturer complètement la solution d'hémoglobine à concentration connue, utilisée comme réactif. Le poids moléculaire de l'haptoglobine -I est connu ; les haptoglobines du type II ne sont que des polymères du type I ; on sait qu'à une molécule d'haptoglobine se combine une molécule d'hémoglobine. Pratiquement, cela revient à dire qu'à un gramme d'hémoglobine se combine 1,30 gramme d'haptoglobine. Il est donc facile d'exprimer directement le taux d'haptoglobine en gramme par litre.

Actuellement, le dosage est réalisé par l'oxydation du gaïacol par de l'hydroperoxyde d'éthyle. Les manipulations sont simplifiées par la possibilité d'emploi d'un autoanalyseur technicon en pratique médicale quotidienne.

Quelques causes d'erreur peuvent interférer et fausser les résultats. Il est rare que soit présente dans le sérum une substance empêchant la formation du complexe ou inhibant son activité peroxydasique ; il est par contre fréquent qu'un sérum conservé soit hémolysé ; ceci empêche, bien sûr, la réalisation correcte du dosage. Il faut donc opérer sur du sérum frais, non hémolysé. Au cas où il ne serait pas possible d'effectuer le dosage le jour même du prélèvement, il est toujours possible de conserver du sérum dans un réfrigérateur.

Au total, il s'agit d'une méthode simple et fiable.

LES AUTRES METHODES D'EVALUATION DES GLYCOPROTEINFS SERIQUES

I° - Les méthodes globales :

Le protidogramme est peu sensible aux variations des glycoprotéines, parcequ'elles ne représentent qu'une faible partie de l'ensemble des protéines révélées par cette méthode.

Le glycoprotidogramme est une méthode plus précise ; il s'agit d'une électrophorèse dans laquelle les glycoprotéines qui migrent on le sait, essentiellement au niveau des alpha-1 et des alpha-2, sont révélés par un colorant spécifique des glycoprotéines. L'emploi de cette intéressante méthode est limité par les difficultés de son interprétation pratique. C'est une méthode qui doit être réservée à la recherche.

Le test au Cetavlon (Martin et Badin) mesure par floculation le taux des alpha-2 globulines. Ce test comme toutes les méthodes du même type ne peut prétendre doser spécifiquement un groupe de protéines et encore moins doser spécifiquement par une méthode détournée le taux de l'haptoglobine.

II° - Le séromucoïde alpha-1 :

Son dosage est habituellement couplé au dosage de l'haptoglobine par la méthode de Jayle. L'expérience prouve que ses variations sont parallèles à celles de l'haptoglobine. Ce test est donc un excellent moyen de contrôle devant un taux bas de l'haptoglobine ; ces situations correspondent en général à une hémolyse intravasculaire à minima : l'hémoglobine libérée se combine in vivo à l'haptoglobine ; la durée de la demie-vie du complexe est courte. Aussi le taux de l'haptoglobine est-il trouvé anormalement bas.

III° - Il existe des pseudo-méthodes de dosage de l'haptoglobine

- Il existe des abaques qui permettent de déduire le taux de l'haptoglobine à partir des résultats du test au Cétavlon. Mais nous avons vu que ce test n'est pas spécifique de l'haptoglobine. Tous les résultats obtenus par ce procédé sont à priori douteux.
- Il n'est pas possible non plus de se fier aux résultats de la détermination de l'haptoglobinémie par immunodiffusion sur gélose. Il existe en effet plusieurs types génétiques de l'haptoglobine. Les différents phénotypes ont des poids moléculaires différents (ce sont des polymères de l'haptoglobine du type I). Il va de soi qu'une réaction immunologique ne peut pas tenir compte de ces différents poids moléculaires. Il faudrait donc tenir compte du phénotype du malade. Il serait alors nécessaire de pratiquer sur les complexes haptoglobine-hémoglobine une électrophorèse sur gel de polyacrilanide il est donc plus simple d'utiliser la méthode pondérale.

En bref, l'évaluation de la richesse d'un sérum en haptoglobine est délicate. Les procédés détournés sont à proscrire par ce que de nombreux facteurs parasitessinterfèrent. Seule, la détermination directe de l'haptoglobine par la méthode de Jayle donne des résultats précis, donc fiables.

CONDITIONS DE L'ENQUETE

Cette étude a été réalisée au Centre de cardio-rhumatologie infantile de Nanterre, sous la direction du professeur J.chevallier. Le Centre reçoit des enfants de 4 à 16 ans ; la plupart sont atteints de crises rhumatismales, les autres de cardiopathies ou de néphropathies.

Nous avons collecté un ensemble de dosages provenant de nombreux dossiers (380).

I° - Il s'agit essentiellement de crises de rhumatisme articulaire aigu (251) dont :

- 45 de 4 à 7 ans
- 56 de 8 à 10 ans
- 86 de 11 à 13 ans
- 64 de 14 à 16 ans.

Il y avait -208 premières crises
- 43 rechutes.

Le coeur était normal dans 156 cas.

Il existait :

- un SS d'IM dans 56 cas
- un SD d'IA dans 7 cas
- un SS et un SD dans 9 cas
- une péricardite dans 10 cas
- une atteinte cardiaque plus complexe dans 4 cas.

II° - Les dossiers concernant les enfants cardiaques sont essentiellement le fait de cardiopathies congénitales.

- Cardiopathies congénitales récemment opérées qui nous ont permis de vérifier l'existence d'une élévation du taux de l'haptoglobine au cours du syndrome inflammatoire post-opératoire.

- Mais il y a aussi des cardiopathies congénitales non opérées ou opérées de longue date. Ce groupe constitue avec quelques autres malades porteurs d'affections chroniques diverses un ensemble de sujets témoins, indemnes de signes d'inflammation, d'insuffisance cardiaque ou hépatique, de troubles rénaux.

Cette dernière catégorie d'enfants nous a permis de vérifier que le taux normal de l'haptoglobine est en moyenne plus bas chez l'enfant que chez l'adulte. En pratique il est normal chez l'enfant s'il est compris entre 0,50 et 1,00 gramme par litre.

Les enfants suivis pour une crise de rhumatisme articulaire aigu ont subi pendant tout ou partie de la maladie :

- un examen bi-hebdomadaire de la V.S.G.
- un dosage de l'haptoglobine par quinzaine.

Cette étude a porté sur un total de 1.467 dosages de l'haptoglobine couplés à l'évaluation de la V.S.G.

LES VARIATIONS DU TAUX DE L'HAPTOGLOBINE AU COURS DU R.A.A.

Cette étude comporte l'ensemble des dosages de l'haptoglobine effectués chez des enfants séjournants au Centre au cours et au décours de toutes les crises de rhumatisme articulaire aigu. Nous avons exclu cependant, les quelques rares formes à évolution particulièrement prolongée parce qu'elles posent des problèmes différents.

Nous avons fait la moyenne arithmétique des dosages pour chaque période de 15 jours comptée à partir du premier jour des manifestations cliniques de la crise. Les résultats sont reportés sur la courbe n°1 ; on a en outre, indiqué les dosages qui s'écartent le plus de ces valeurs moyennes.

La courbe obtenue se divise en 3 périodes :

- Une première période durant environ 3 mois, est marquée par la diminution régulière du taux de l'haptoglobine.

- Une deuxième période du troisième au sixième mois, est marquée par la stabilisation du taux de l'haptoglobine autour de 1,50 g/l, ce qui correspond à une moyenne faiblement augmentée.

- Ce n'est qu'à partir du 7ème mois que tous les taux sont normaux.

Il est possible de tirer de ces faits les conclusions suivantes : l'haptoglobine décroît régulièrement les premiers mois ; ces premiers mois correspondent au traitement antiinflammatoire. Le fait que la moyenne des taux reste encore légèrement élevée du 3ème au 6ème mois semble au prime abord étrange. Ce fait basé uniquement sur des moyennes arithmétiques correspond-il à la réalité ? on peut d'ailleurs remarquer qu'à cette période un certain nombre d'enfants (environ 10%) a des taux encore élevés (jusqu'à 3 g/l). Il est donc nécessaire qu'un nombre très importants de sujets ait des taux normaux pour que le taux moyen se situe vers 1,50 g/l. C'est dire qu'à ce stade, certains enfants ont probablement un taux définitivement stable, d'autres par contre, ont des taux toujours anormaux témoignant d'une instabilité protéique importante au delà de la période du traitement corticoïde.

TAUX DE L'HAPTOGLOBINE

nombre de jours	15	22	30	45	60	75	90	105	120	135
moyenne	4,40	3,40	2,50	2,25	2,15	1,85	1,60	1,75	1,55	1,70
maximum	5,50	6,40	4,30	3,60	3,70	3,50	3,30	3,45	3,30	2,80
minimum	2,40	1,50	1,25	0,80	0,80	0,75	0,40	0,20	0,00	0,05

150	165	180	195	210	225	240	255	270
1,35	1,70	1,40	1,55	1,25	0,90	0,80	0,70	0,80
2,90	3,00	2,75	3,05	2,00	1,90	2,00	1,75	1,60
0,00	0,10	0,00	0,15	0,05	0,10	0,00	0,10	0,00

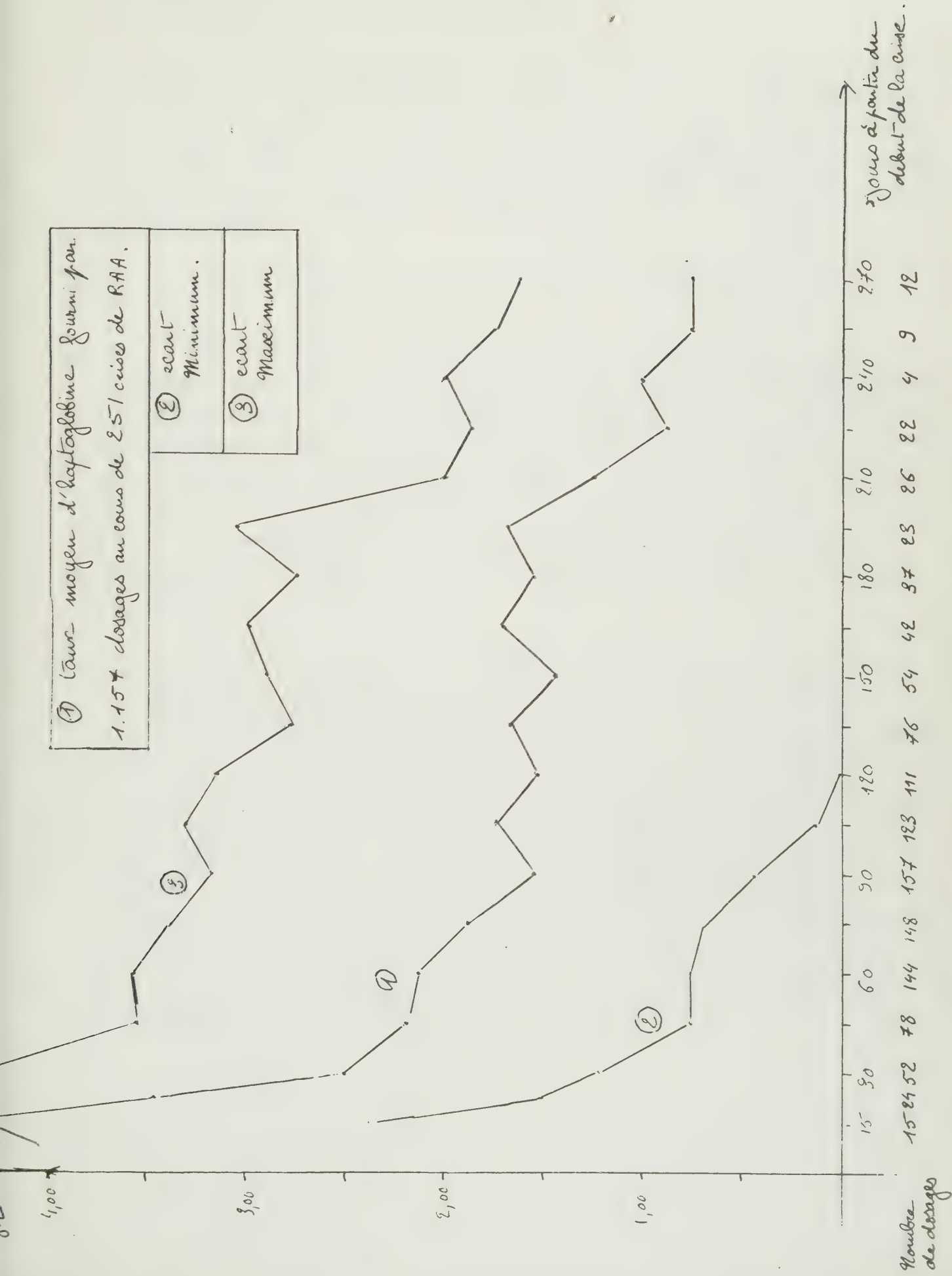
TAUX DE LA V.S.G.

nombre de jours	15	22	30	45	60	75	90	105	120	135
moyenne	27	19	7	6	7	9	10	12	12	20
maximum	40	50	19	51	40	29	41	45	40	52
minimum	10	2	2	1	2	2	2	2	2	3

150	165	180	195	210	225	240	255	270
14	19	17	16	18	16	14	12	12
43	47	59	40	42	32	30	30	24
2	3	3	4	2	4	4	4	6

① Taux moyen d'haptoglobine fourni par
1.157 dosages au cours de 251 crises de RAA.

② écart Minimum.
③ écart Maximum.



LA VITESSE DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE

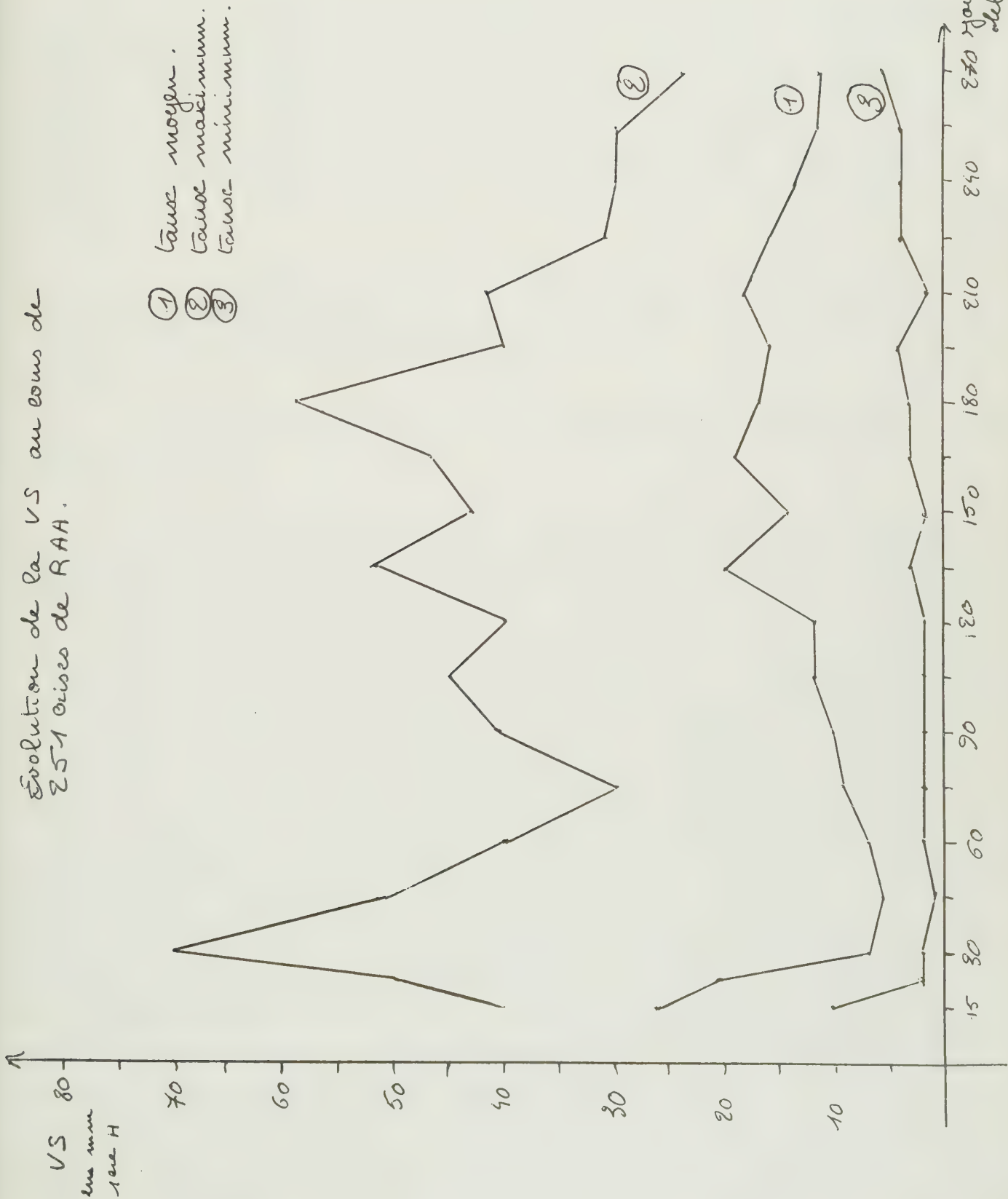
L'examen de la vitesse de sédimentation globulaire a été pratiqué les mêmes jours que les dosages de l'haptoglobine ; donc dans les mêmes jours que les dosages de l'haptoglobine ; donc dans les mêmes conditions ; nous avons fait la moyenne arithmétique et signalé les écarts les plus importants en utilisant les mêmes procédés que pour l'haptoglobine.

Les résultats sont reportés sur la courbe suivante

On voit que la vitesse de sédimentation globulaire est toujours franchement élevée au tout début d'une crise de rhumatisme articulaire aigu. Mais elle subit une chute brutale et revient rapidement à la normale. Ce dernier fait semble sous la dépendance d'une corticothérapie (prednisone) intensive ; la V.S.G., comme nous le verrons dans un paragraphe ultérieur, se normalisant sous l'effet d'une corticothérapie intensive de quinze jours. On peut déjà remarquer que la V.S.G. reste à des valeurs normales tant que le traitement est poursuivi.

Passée la période du traitement corticoïde, la vitesse de sédimentation globulaire est en moyenne supérieure à la normale. Ce rebond sédimentaire est d'autant plus net que l'on sait que chez l'enfant la V.S.G. normale est inférieure à 5 mm à la première heure. On remarque en outre, une dispersion des résultats plus grande qu'à la phase précédente. C'est dire que cette époque correspond à des états très différents : certains enfants ont des taux toujours normaux ; d'autres, à l'opposé, des taux significativement élevés ; d'autres enfin d'importantes variations dans les résultats des examens pratiqués à quelques jours d'intervalle. De plus, il n'y a pas de corrélation à ce stade entre la gravité de l'atteinte clinique et le taux observé de la V.S.G..

Evolution de la VS au cours de
251 crises de RAA.



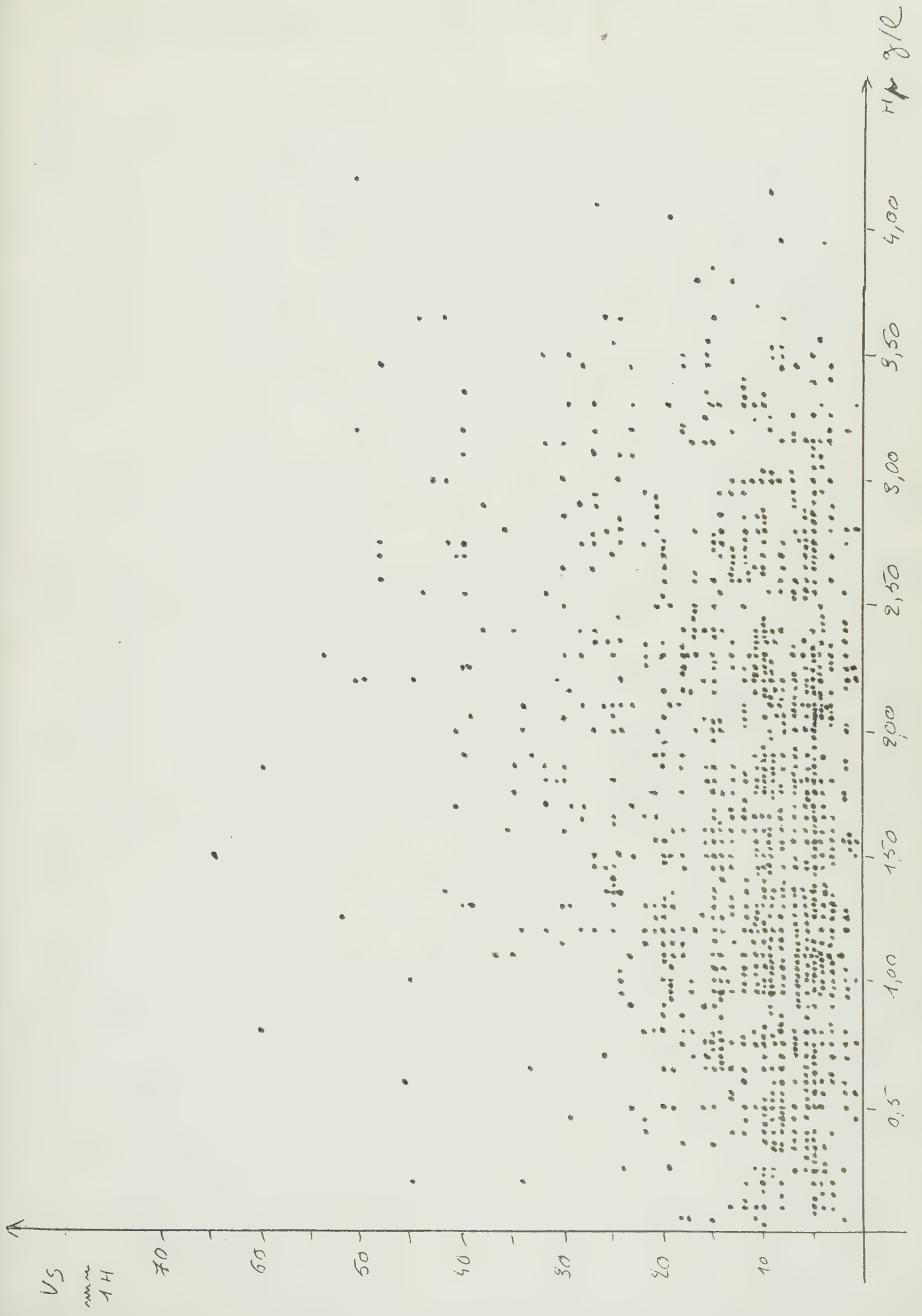
DE L'ABSENCE DE CORRÉLATION ENTRE LE TAUX DE L'HAPTOGLOBINE
 ET LA VITESSE DE SÉDIMENTATION GLOBULAIRE

Il n'y a pas de parallélisme entre le tracé de la vitesse de sédimentation globulaire et celui de l'haptoglobine ; pour illustrer ce phénomène, nous avons regroupé sur un même tableau les résultats de l'ensemble des dosages de l'haptoglobine et de la V.S.G. réalisés lorsque les malades étaient sous traitement corticoïde, en portant en abscisses les taux de l'haptoglobine et en ordonnée la V.S.G..

On remarque que la majorité des dosages se situe dans une zone où la vitesse de sédimentation est normale ou voisine de la normale et le taux d'haptoglobine élevé.

En reprenant les 2 courbes précédentes, on constate de nombreux faits.

La chute de la V.S.G. est brutale dès l'institution de la corticothérapie ; on constate d'ailleurs que l'indice sédiométrique est normal ou en tout cas subnormal à la 4ème semaine de la crise. La V.S.G. reste basse jusqu'à la fin du 3ème mois, ce qui correspond en moyenne à l'arrêt du traitement corticoïde. On a remarqué une fois, que l'arrêt intempestif du traitement à cette période entraînait non seulement une ascension brutale de la vitesse de sédimentation globulaire mais aussi une reprise des signes cliniques. La normalisation rapide de la V.S.G. ne peut donc pas être attribuée à un arrêt du syndrome inflammatoire mais elle doit être mise au compte d'un effet direct des corticoïdes sur la V.S.G. parce que la prednisone fait baisser le taux du fibrinogène sérique et que le taux du fibrinogène est un facteur important de l'accélération de la V.S.G.. Le taux de l'haptoglobine n'est pas sujet à ces causes d'erreur ; A la 4ème semaine de la crise, l'indice sédiométrique passe par sa valeur la plus faible, alors qu'il n'est pas rare de rencontrer des taux de l'haptoglobine encore élevés (environ 4 g/l).



Ainsi le taux de l'haptoglobine semble mieux représenter l'activité du syndrome inflammatoire au cours du traitement.

Passée la période de la corticothérapie, il n'y a pas non plus de concordance entre l'haptoglobine et la V.S.G. ; on constate que le taux d'haptoglobine est normal ou légèrement augmenté tandis que la vitesse de sédimentation globulaire tend au contraire à remonter. Il est remarquable d'ailleurs que cette remontée ne s'accompagne pas d'une reprise des signes cliniques. Donc elle ne traduit pas une reprise de l'activité du processus inflammatoire. Le mécanisme de cela est inconnu. Tout au plus on peut penser avec Jayle, qu'elle traduit, peut-être, l'apparition de certaines macroglobulines de défense ou d'une légère hyperfibrinémie réactionnelle.

En bref, la comparaison entre la vitesse de sédimentation globulaire et le taux de l'haptoglobine est à l'avantage de ce dernier. Pendant la période de traitement corticoïde, le seul intérêt de la V.S.G. est d'aider à préciser la posologie du corticoïde utilisé ; en aucun cas, elle permet de juger de l'activité du syndrome inflammatoire. Passée cette période, l'augmentation de l'indice sédiométrique ne peut être mise au compte de l'inflammation. On est donc en droit de se demander quel est l'intérêt de cet examen ! la simple observation de la V.S. ne permet donc pas aisément de prévoir s'il s'agit d'un rebond passager ou d'une évolutivité durable. Il faut donc tenir compte des taux de l'haptoglobine car sa baisse, plus lente et plus régulière, semble refléter infiniment mieux l'activité du syndrome inflammatoire.

INCIDENCE DE LA CORTICOTHERAPIE

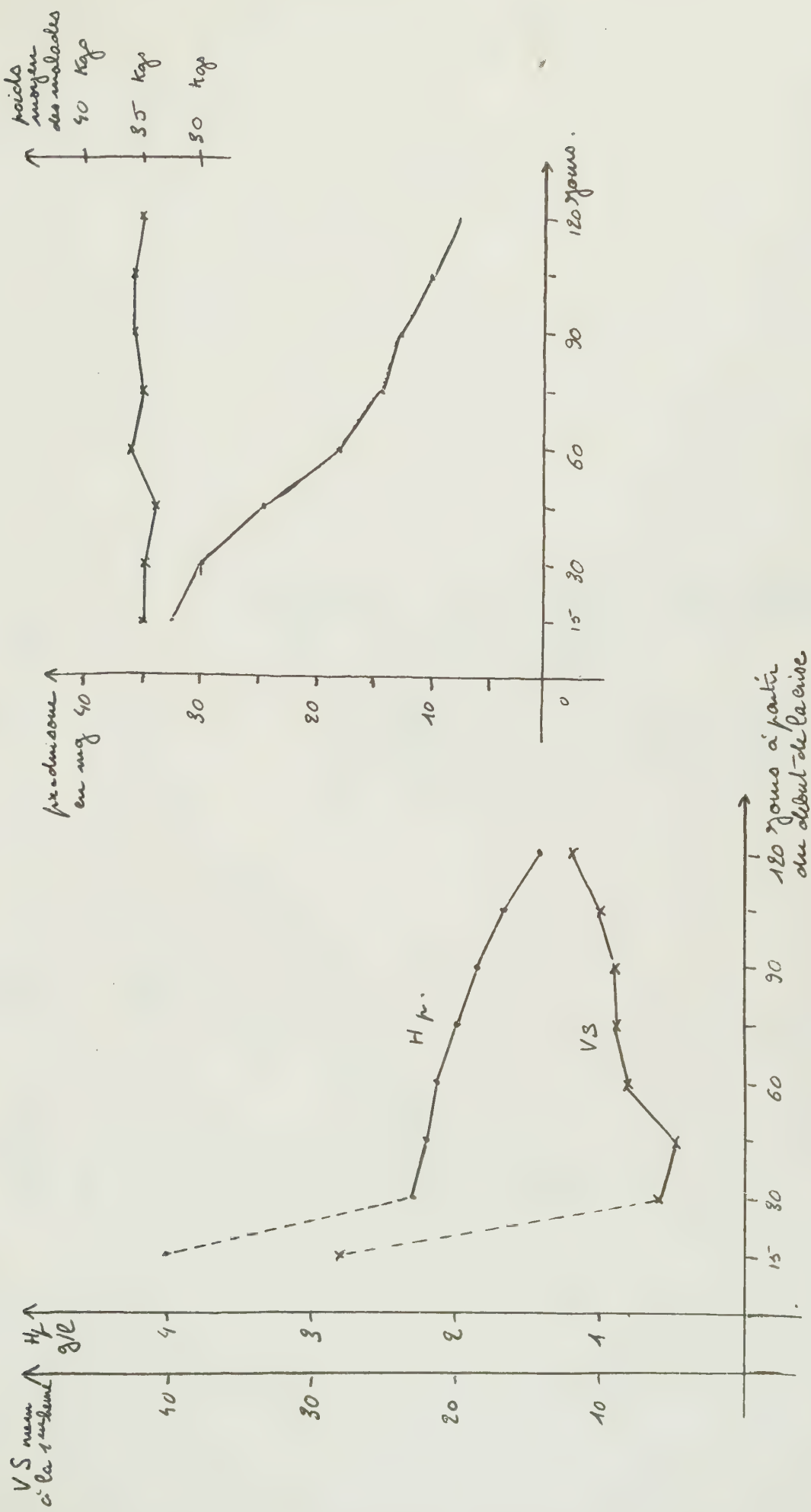
Le traitement n'est pas sans modifier l'allure de la courbe des variations de l'haptoglobine. On peut remarquer que l'allure de notre courbe est différente de celle obtenue par Laplane il y a quelques années. A cette époque les enfants atteints de R.A.A. étaient soignés par de la phényl-butazone. Actuellement il est habituel de les soigner par de la prednisone. C'est le cas à Nanterre ; cependant, la grande majorité des enfants hospitalisés à Nanterre proviennent des services hospitaliers. En générale ils nous arrivent entre un mois et un mois et demi après le début de la crise. Il est donc parfois difficile d'avoir des renseignements précis sur les modalités initiales du traitement. Nous avons donc dû nous limiter aux cas où il est démontré que les enfants n'ont reçu que de la prednisone. Nous avons dû aussi, faire abstraction de la période initiale du traitement pour laquelle l'insuffisance du nombre de dossiers ôte toute valeur à l'établissement des moyennes arithmétiques. Plus loin cependant, nous présenterons quelques observations caractéristiques que nous avons eu la chance d'observer dès le début.

En bref, nous avons choisi de comparer l'évolution du taux de l'haptoglobine et l'évolution de la vitesse de sédimentation globulaire du 30ème au 120ème jour de la crise.

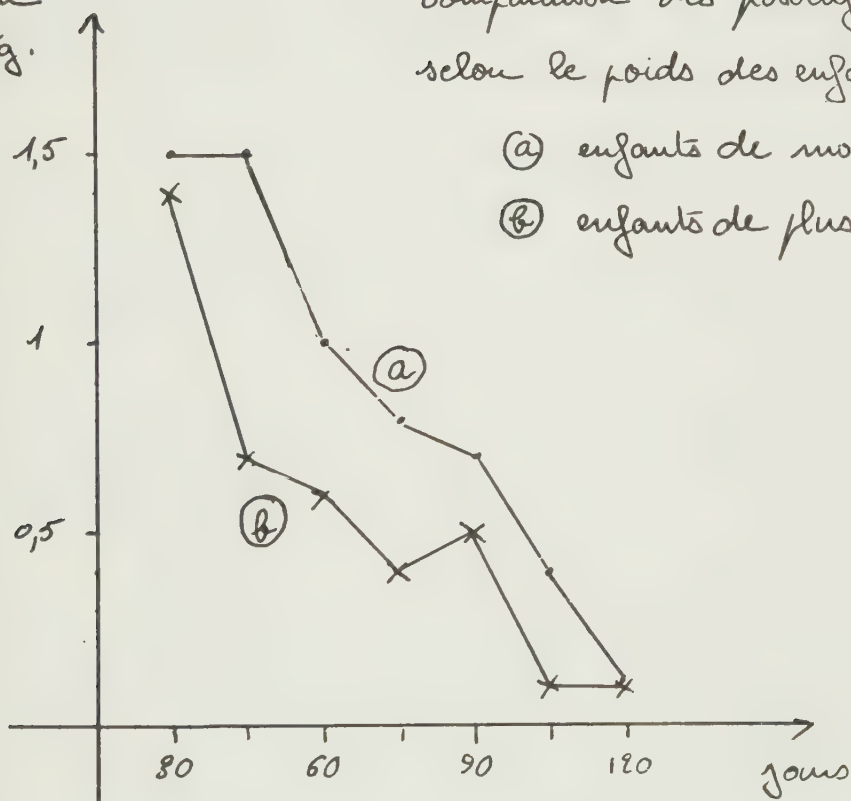
Les résultats sont reportés sur le graphique suivant il comporte en outre, un graphique indiquant le poids moyen des enfants et la posologie moyenne de la prednisone.

On voit donc que tant que la posologie de la prednisone avoisine 1 mg: Kg la vitesse de sédimentation globulaire est normale ; par contre, lorsque la posologie est faible, la V.S.G. est modérément élevée. L'effet du traitement sur le taux de l'haptoglobine n'est pas niable, mais cette baisse suit une pente plus régulière et semble t-il plus parallèle à l'activité du syndrome inflammatoire.

Comparaison entre l'évolution du taux d'haptoglobine et l'évolution
 de la vitesse de sédimentation à la première heure chez les malades traités
 par la prednisone.



prednisone
mg / Kg.



Ceci concorde bien avec ce que l'on a déjà vu : On voit bien que la normalisation rapide de la V.S.G. en début de traitement est illusoire et qu'elle est en relation directe avec la posologie du corticoïde. L'effet de ce dernier sur la V.S.G. est en réalité dû à l'abaissement de la fibrinogenémie que tout corticoïde est susceptible de produire, même chez l'homme normal.

Un autre fait renforce cette idée : F. Laplane avait étudié en 1961, les effets de la phényl-butazone sur la V.S.G. au cours du rhumatisme articulaire aigu. L'évolution de la vitesse de sédimentation globulaire est totalement différente de celle que nous constatons : la baisse est régulière et ne semble pas plus sensible aux fortes posologies qu'aux faibles. Par contre, on ne note pas de différence importante entre les 2 traitements en ce qui concerne l'haptoglobine ; ceci suggère que l'effet de ces traitements sur l'haptoglobine est lié à leurs propriétés ~~anti~~-inflammatoires principalement, et non à des effets secondaires.

VARIATIONS DU TAUX DE L'HAPTOGLOBINE EN FONCTION DE LA DUREE

DE LA PERIODE DES ALTERATIONS BIOLOGIQUES

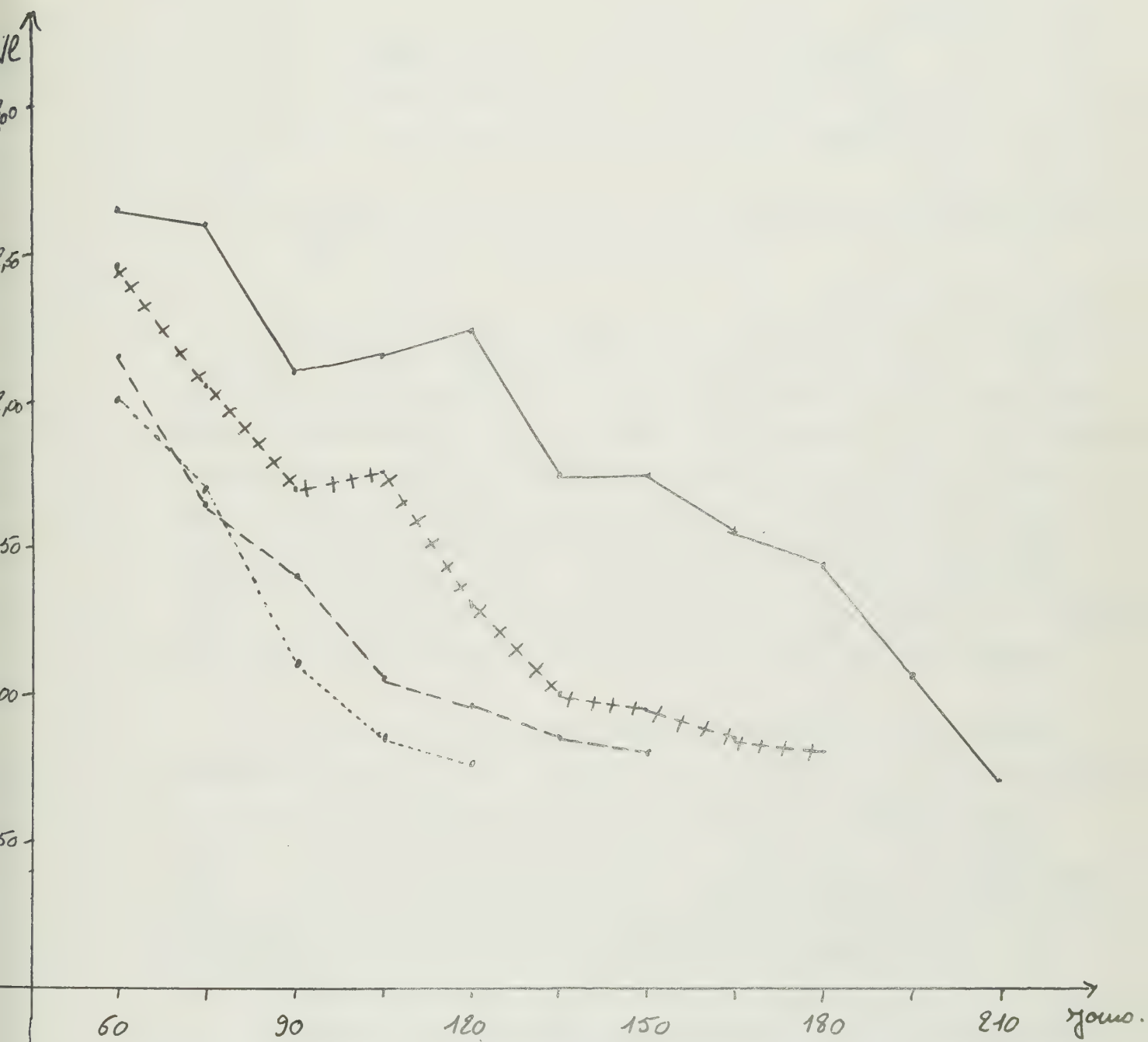
L'allure de la courbe des taux moyens de l'haptoglobine que nous avons constaté, rappelle les résultats du travail réalisé par M. Auvray sur l'évolution des globulines alpha-2 au cours du rhumatisme articulaire aigu. A ce propos, le professeur Chevallier écrivait : "il faut, en fait, comprendre qu'il y a des crises courtes dans lesquelles le cycle des anomalies biologiques est terminé en moins de 2 mois, d'autres crises durent 4 à 5 mois, d'autres 8, d'autres ont une durée biologique beaucoup plus longue." (les tests biologiques de l'inflammation rhumatismale au cours au décours et à distance d'une crise de R.A.A.)

Le nombre de dossiers de cette étude est suffisant pour qu'il soit possible d'étudier l'allure de la courbe des taux moyens de l'haptoglobine, en classant les sujets en fonction du délai de la normalisation définitive de l'ensemble des examens biologiques. Ceci est réalisable sans altérer la valeur statistique des moyennes arithmétiques par ce que la répartition des malades est à peu près homogène pour toutes les courbes.

Nous avons considéré que le cycle des altérations biologiques était terminé, lorsqu'en absence de tout traitement et à 15 jours d'intervalle :

- la V.S.G.
 - le taux de l'haptoglobine
 - le test au Cetavlon
- étaient normaux.

Dans quelques rares cas cependant, nous avons considéré que ce cycle était terminé chez des enfants aux tests normaux mais recevant encore 1 à 2 g/j de salicylés.



Evolution du taux d'haptoglobine en fonction du délai de normalisation des examens biologiques.

- normalisation en moins de 120 jours.
- normalisation entre 120 et 150 jours.
- ++++++ normalisation entre 150 et 180 jours.
- normalisation en 210 jours.

Nous avons séparé arbitrairement les enfants en quatre catégories :

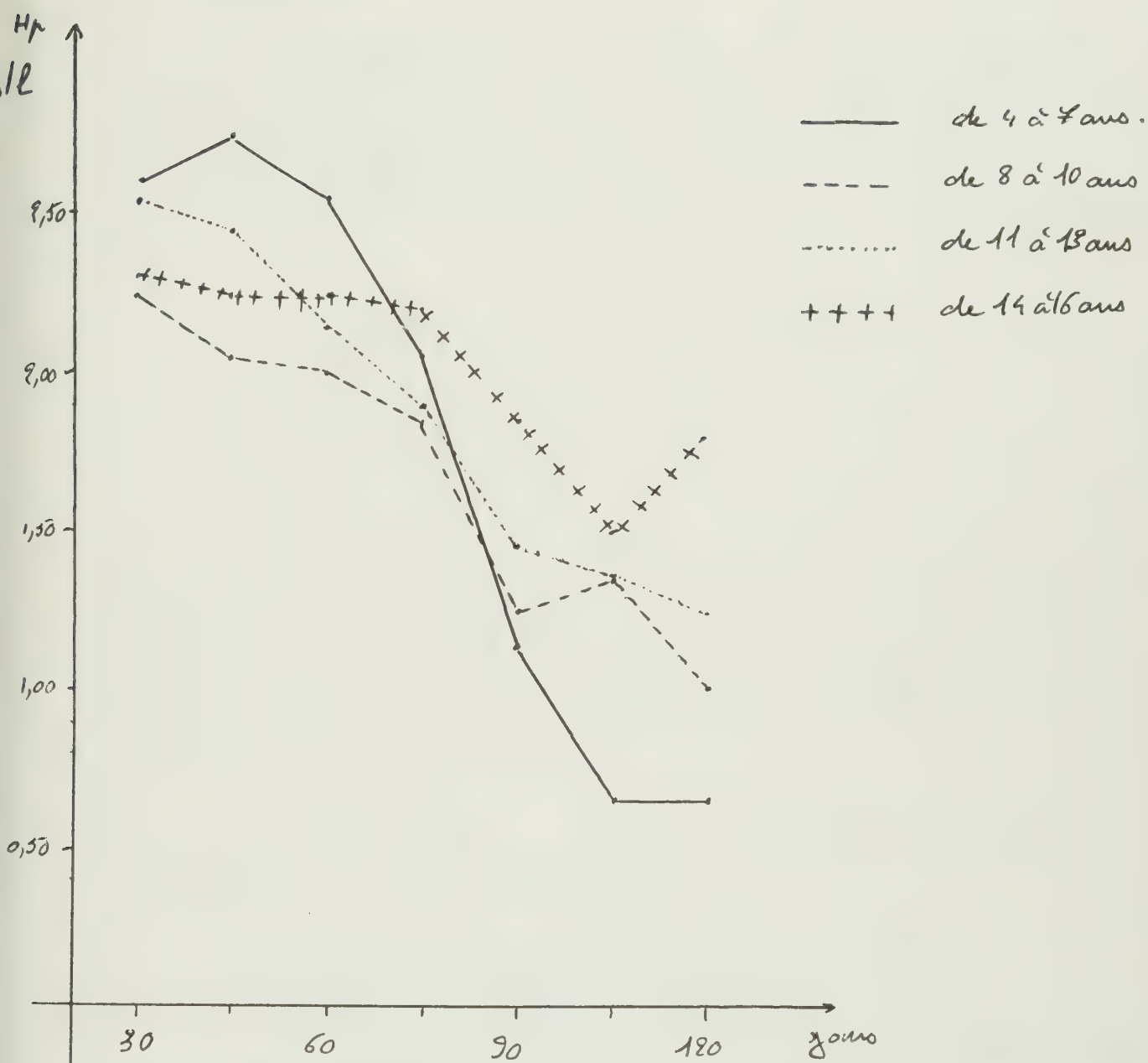
- 1° - normalisation du cycle en moins de 120 jours
- 2° - normalisation entre 120 et 150 jours
- 3° - normalisation entre 150 et 180 jours
- 4° - normalisation en plus de 180 jours.

Les différentes courbes sont reproduites dans le tableau n° ; on constate les faits suivants :

Les courbes sont superposées : plus la crise est longue, plus les taux de l'haptoglobine observés au cours de la crise sont élevés. Ce phénomène est particulièrement net au cours du 4ème mois de la crise, c'est-à-dire, en général, en plein rebond sédimentaire post-thérapeutique ! c'est dire tout son intérêt, dans les formes cliniques difficiles où le choix du médecin traitant est délicat entre une abstention thérapeutique (qui risque de laisser évoluer à bas bruit, un syndrome inflammatoire subaigu) et la reprise ou la poursuite d'un traitement qui risque d'être inutile, mais qui, en tout cas, n'est pas sans dangers.

Ces faits, à priori, semblent contredire les travaux précédents sur ce sujet (Laplane). En réalité, il n'en est rien : le travail de Laplane porte sur un nombre de dossiers plus limité ; la proportion de crises de longue durée est faible (environ 10%). Ainsi le phénomène a pu échapper à l'observateur, d'autant plus qu'il est moins net lors des premiers mois de la crise (les courbes 1 et 2 se croisent au 75ème jour).

En bref, le taux de l'haptoglobine a une valeur pronostique. Ceci est d'un réel intérêt lors du rebond sédimentaire post-thérapeutique.



évolution du taux d'haptoglobine en fonction de l'âge des malades

INFLUENCE DE L'AGE DES ENFANTS SUR LES TAUX OBSERVES AU

COURS DES CRISES

Nous savons que le taux normal de l'haptoglobine est variable selon l'âge des enfants : plus l'enfant est jeune, plus le taux est faible. On peut donc se demander si certaines variations du taux de l'haptoglobine au cours de la crise, sont liées, non pas au syndrome inflammatoire, mais à l'âge des enfants.

Les enfants sont répartis en 4 groupes selon leur âge :

- 1° - de 4 à 7 ans
- 2° - de 8 à 10 ans
- 3° - de 11 à 13 ans
- 4° - de 14 à 16 ans.

Les résultats sont reportés sur le graphique n° ; on voit que les enfants les plus jeunes ont la décroissance la plus rapide. Cependant leurs taux en début des crises, sont, sinon supérieurs, du moins égaux aux taux des sujets plus âgés. On doit donc se demander si cela n'est pas lié à une autre cause, et en particulier, au traitement.

Le graphique n° établit la comparaison entre les posologies de la prednisone quand :

- a) le poids des enfants est inférieur à 25 Kg
- b) le poids est supérieur à 45 Kg.

On voit que si l'on se réfère à leur poids, les enfants les plus jeunes ont reçu des doses plus importantes.

INFLUENCE DE L'ETAT CARDIAQUE

L'existence ou non d'une atteinte cardiaque conditionne le pronostic lointain de la maladie.

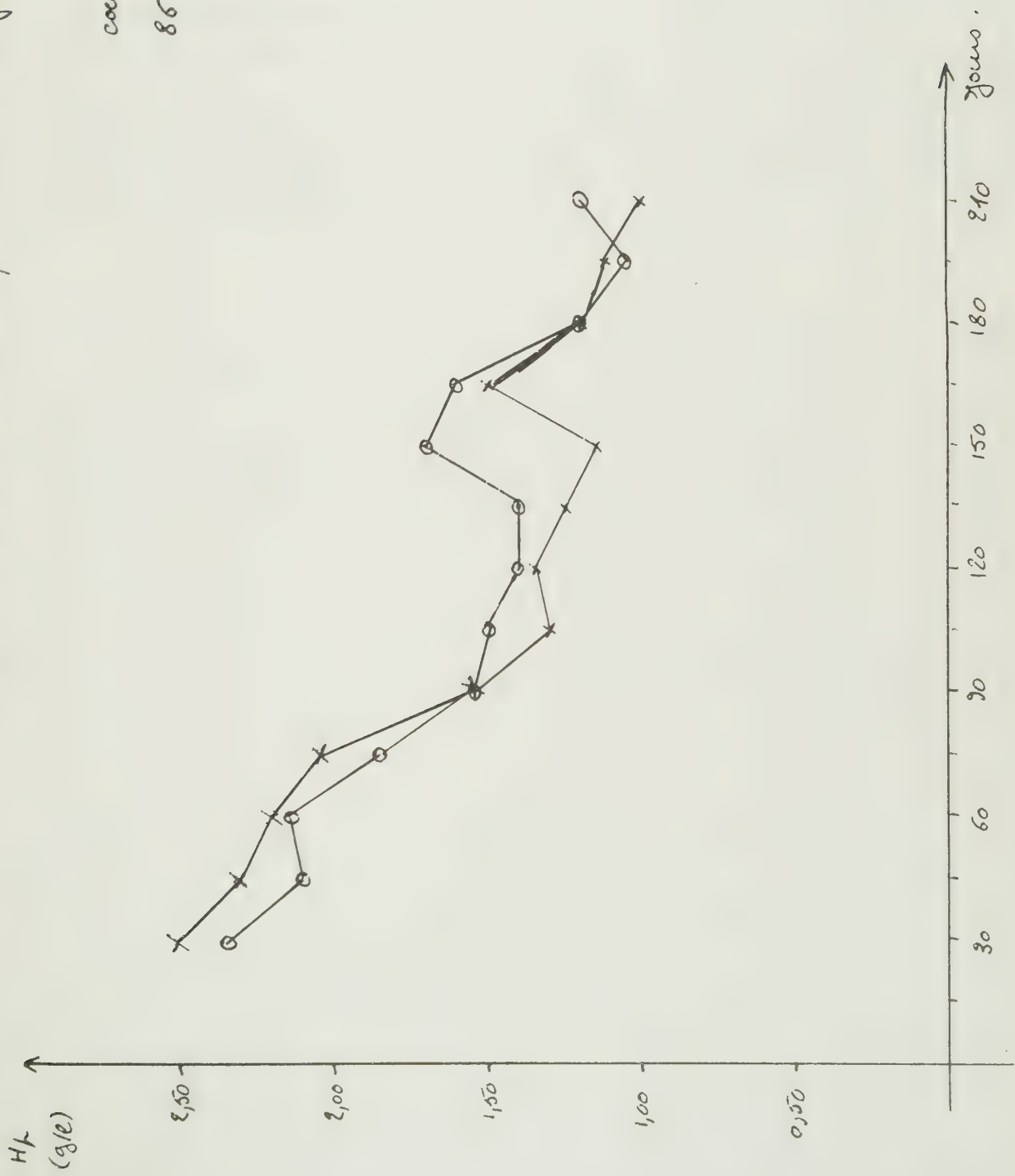
Nous nous sommes demandé si, au cours de la crise il y a, ou non, des différences dans les taux observés chez les enfants indemnes de toute lésion cardiaque et les enfants atteints.

Nous avons divisé les malades en 2 groupes : le premier est constitué par les enfants certainement indemnes de toute lésion ; le second ne comprend que des enfants dont l'atteinte cardiaque est patente. Sont exclus, tous les cas douteux où il est impossible d'affirmer ou d'infirmer l'organicité des lésions.

On constate que les deux courbes sont parallèles et très proches l'une de l'autre. Il est donc permis de conclure que l'évolution du taux de l'haptoglobine est identique qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas d'atteinte cardiaque.

Ceci est à rapprocher du fait que souvent le médecin traitant est obligé d'interrompre la corticothérapie avant normalisation complète de l'haptoglobine. En effet la corticothérapie, mais aussi tous les autres traitements anti-inflammatoires, font courir des risques graves au jeune organisme en pleine croissance. On peut se demander quelle peut être la répercussion d'une telle attitude sur le risque de développement d'une cardiopathie valvulaire. Dans notre expérience au Centre de Nanterre, nous n'avons jamais constaté d'aggravation ou d'apparition secondaire d'une complication cardiaque ; bien au contraire, nous avons noté une amélioration sensible dans sept cas de cardiopathies soufflantes (6IM, 1 IA) dont l'organicité ne faisait aucun doute à l'entrée au Centre. Il semble en fait que ce qui importe le plus, n'est pas de prolonger, jusqu'à extinction totale du processus inflammatoire, un traitement qui

Comparaison des taux d'H_p observés au cours des crises de RAA chez les enfants indemnes de toute lésion cardiaque (x) et les enfants atteints (o)



coeur normal 155 cas.

88 atteintes cardiaques dont-

- 58 IM
- 7 IA
- 9 IM+IA
- 10 pericardites.
- 4 atteintes cardiaques complexes.

comporte des dangers, mais d'entreprendre ce traitement le plus tôt possible et à des doses suffisamment élevées. On se souvient d'ailleurs, qu'avant l'ère des thérapeutiques modernes le risque d'une atteinte cardiaque était maximum à un stade précoce de la maladie. Il semble qu'actuellement la corticothérapie à forte dose, précocément instituée, inhibe les phénomènes probablement de nature immunologique, qui sont la cause de l'atteinte cardiaque, tandis que la penicillothérapie assèche le réservoir d'antigènes.

De toutes façons, quelque soit la valeur de ces hypothèses pathogéniques, une attitude pragmatique s'impose : il n'y a pas lieu de poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que le taux de l'haptoglobine soit tout à fait normal, mais on peut, continuer, selon les règles actuelles, à appliquer une corticothérapie de 6 semaines à 3 mois, selon qu'il n'y a pas ou qu'il y a une atteinte cardiaque.

EXEMPLES D'OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

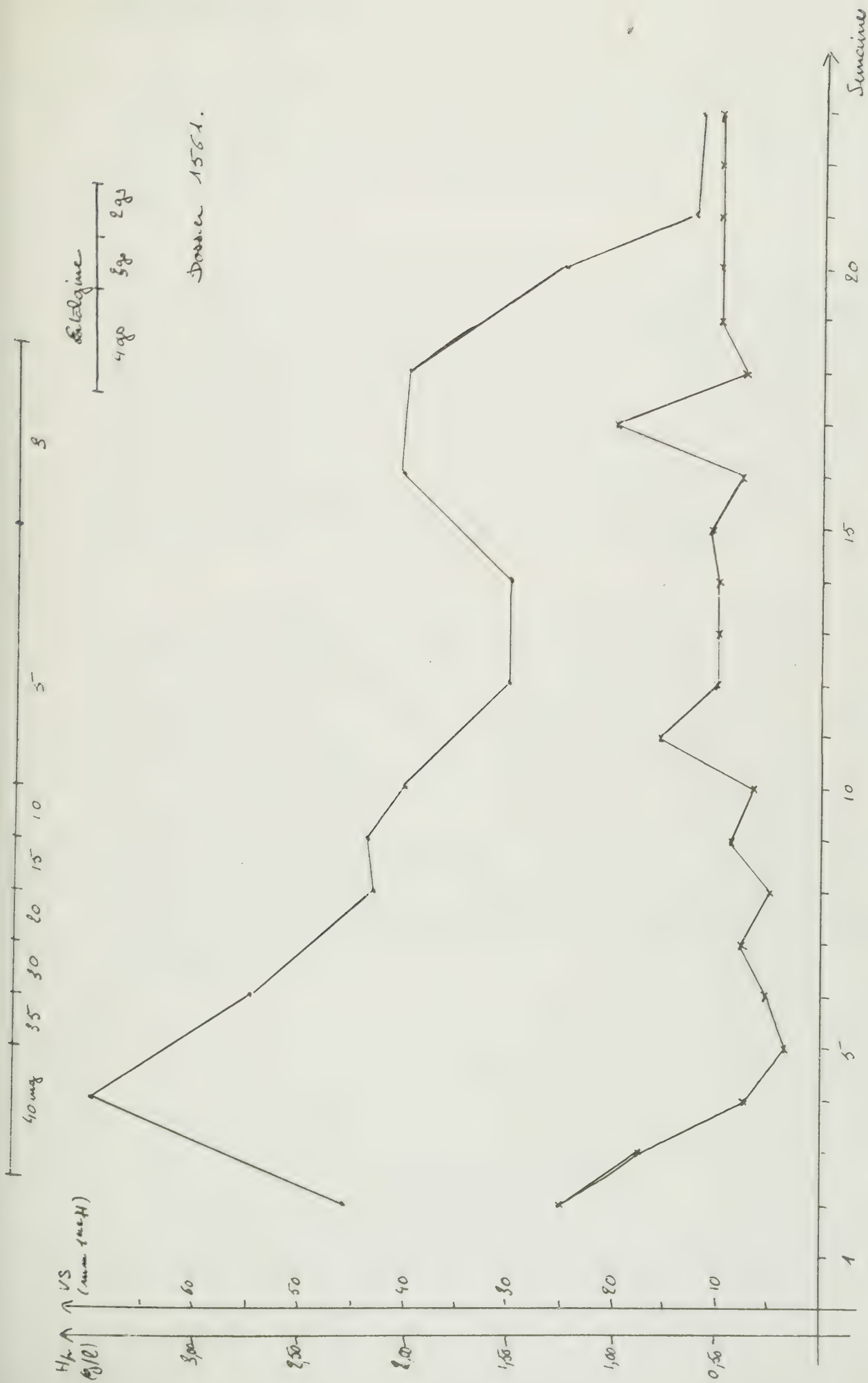
Il s'agit d'un garçon âgé de 12 ans, entré au Centre le quinzième jour d'une première crise de rhumatisme articulaire aigu. Cette crise était caractérisée à son début par un syndrome polyarticulaire (touchant successivement les 2 genoux) avec fièvre, mais sans atteinte cardiaque. Ce syndrome survenait au décours d'une angine ; il s'accompagnait de signes biologiques fortement évocateurs (V.S.G.:85 à la première heure).

Dès l'entrée au Centre, l'enfant est traité par 40mg par jour de prednisone, soit 1 mg / kg. L'action du traitement sur la vitesse de sédimentation globulaire est spectaculaire puisque l'indice revient à la normale rapidement. Par contre, l'abaissement du taux de l'haptoglobine est beaucoup plus lent.

Vers la 10ème semaine de la crise, tandis que la posologie de la prednisone n'est plus que de 5 mg par jour (donc faible), la vitesse de sédimentation globulaire s'élève à nouveau, le taux de l'haptoglobine cesse de décroître ; ainsi s'amorce le rebond post-thérapeutique. Il est maximum à la 17ème semaine (V.S.G. : 20mm/I heure, haptoglobine : 2 g/l) ; ce rebond est purement biologique et ne s'accompagne pas de signes cliniques.

A la 21ème semaine, le taux de l'haptoglobine et la V.S.G. sont revenus à la normale et sont définitivement stables, affirmant la fin de la crise.

readings.



OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'un garçon de 13 ans, entré au Centre 8 jours après le début d'une rechute de rhumatisme articulaire aigu. La première crise remonte à 4 années ; il n'y avait aucune séquelle cardiaque. La prophylaxie jusqu'alors bien suivie a été interrompue il y a six mois.

Huit jours après une angine, l'enfant souffre d'arthralgies de la hanche gauche puis du genou droit. Elles s'accompagnent de fièvre (39°), l'auscultation cardiaque découvre un souffle systolique de pointe d'intensité modérée ; il existe un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré à l'E.C.G.. Les examens biologiques mettent en évidence une accélération importante de la V.S.G. (95 mm à la première heure), une hyperfibrinémie, un titre des antistreptolysines élevé. Le traitement est aussitôt institué ; il comporte 60 mg par jour de prednisone, soit 1,5 mg par kg.

Comme il est habituel dans la maladie, les principaux signes cliniques (à l'exception cependant du souffle systolique) s'amendent rapidement. La V.S.G., comme c'est aussi la règle, revient vite à la normale ; si bien que l'on décide, chez ce malade, de tenter, à titre expérimental, l'essai d'une thérapeutique antiinflammatoire par voie percutanée. On espère, en effet, par ce procédé, éviter les graves inconvénients (obésité, troubles digestifs, troubles de la croissance, etc) que comporte tout traitement corticoïde prolongé chez l'enfant. Le traitement habituel a donc été interrompu au cours de la 3ème semaine de la crise ; on a remplacé la prednisone par une dose équivalente du produit en expérimentation.

h.p. n

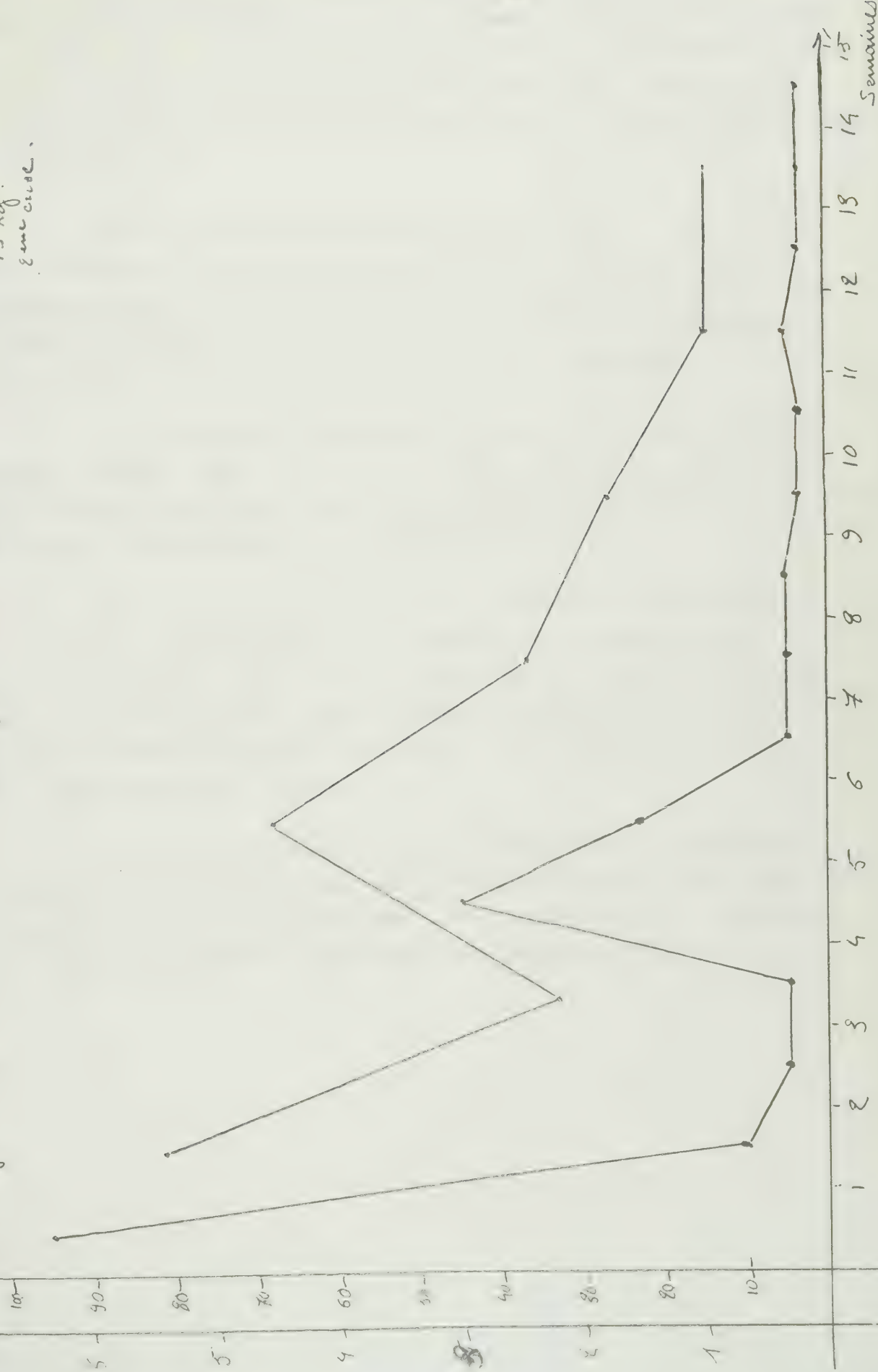
VS

pedunsome

60mg 40. 20 10

10mg. 5mg.

Dossier 1107
♂ 15 ans.
65 kg.
2mc cide.



TROIS jours seulement, après l'arrêt de la corticothérapie surviennent des arthralgies de la hanche puis du genou gauche, s'accompagnant d'une accélération du pouls et d'un petit train fébrile. Devant un tel tableau, le rebond était certain. On constate que la vitesse de sédimentation et le taux d'haptoglobine remontent.

Devant ce tableau alarmant, on décide de reprendre le traitement par la prednisone. L'efficacité en est remarquable puisque cette évolution facheuse est rapidement enrayée : les signes cliniques disparaissent, la V.S.G. et l'haptoglobine reprennent leur évolution habituelle sous traitement.

Le traitement corticoïde est définitivement arrêté à la 10ème semaine. Cette fois ci, l'arrêt n'est pas suivi d'une reprise des manifestations cliniques. On remarque en outre, que le taux de l'haptoglobine est modérément augmenté.

Par la suite, la vitesse de sédimentation globulaire et le taux de l'haptoglobine continuent leur normalisation. Et l'on peut autoriser la sortie de l'enfant au bout de la 15ème semaine de la crise. On notait que le souffle systolique de pointe avait très nettement diminué d'intensité ; le reste du bilan clinique et biologique était normal.

Il a été démontré ultérieurement que la préparation administrée à titre d'essai d'une thérapeutique percutanée, était dépourvue d'activité parce que l'excipient utilisé s'opposait à la pénétration dans l'organisme du principe actif.

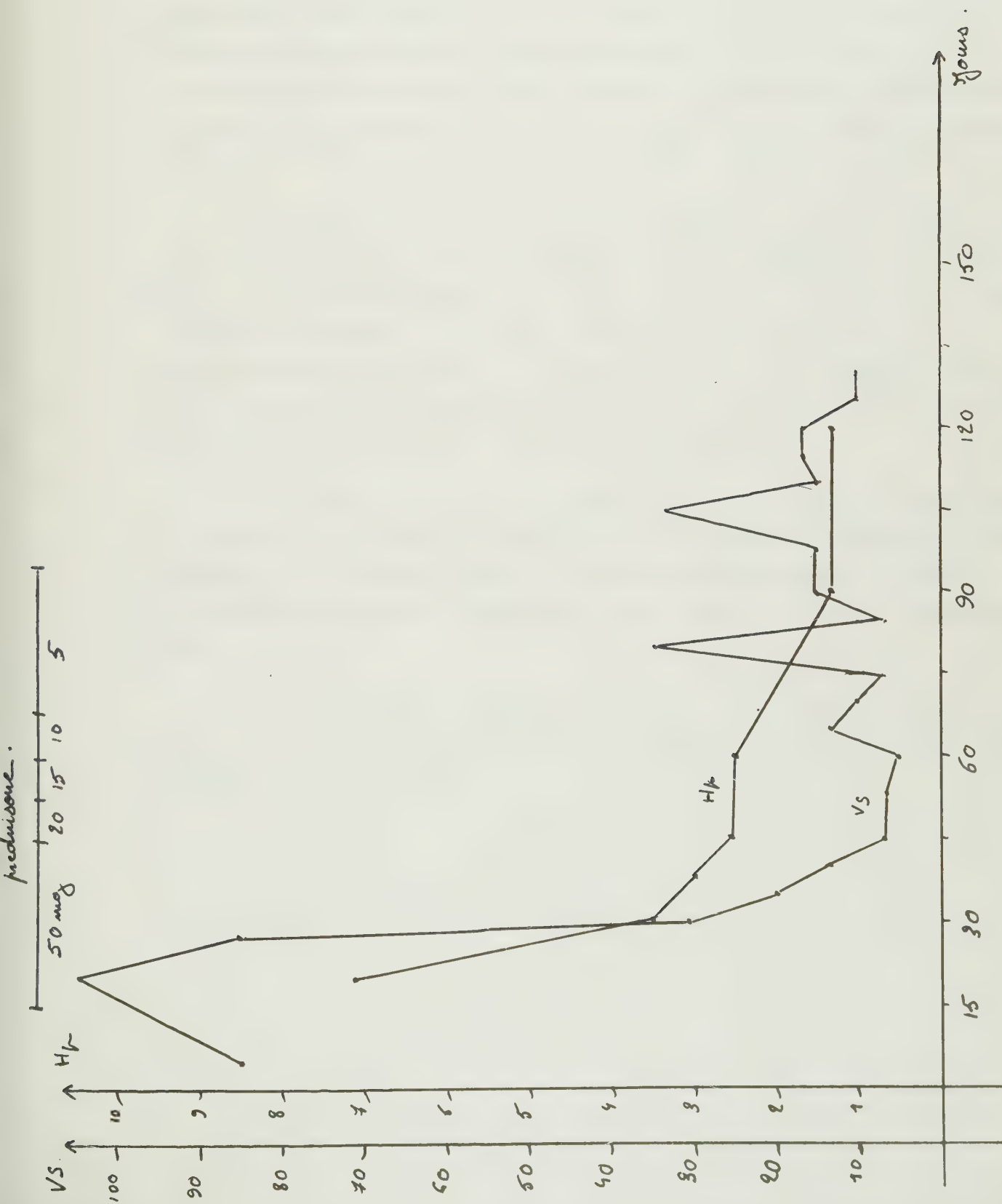
CES DEUX OBSERVATIONS APPELLENT QUELQUES REMARQUES

Sous traitement cortisonique, la vitesse de sédimentation globulaire revient rapidement à la normale ; on ne peut donc se fier à son résultat apprécier le degré de l'activité du processus inflammatoire.

A l'arrêt de la corticothérapie, deux éventualités sont possibles selon que le taux de l'haptoglobine est normal ou élevé. Si l'haptoglobulinémie est normale ou modérément augmentée, cet arrêt n'est pas suivi d'une reprise des signes cliniques. A l'opposé dans les cas où l'haptoglobulinémie est augmentée, cet arrêt est suivi d'un rebond intense ; tel est le cas de notre second malade chez qui l'arrêt intempestif de la corticothérapie, démasque un état inflammatoire que ni l'observation clinique, ni les autres examens complémentaires (en particulier la V.S.G.) ne pouvaient laisser supposer.

Il est donc évident, que le taux de l'haptoglobine est l'examen le plus important à considérer pour juger de l'opportunité de l'arrêt du traitement corticoïde. On peut se demander de quelle aide pour la conduite thérapeutique pratique, est un examen comme la vitesse de sédimentation, dont le taux est normal même lorsqu'il est pratiqué 2 jours seulement avant une reprise des manifestations du syndrome inflammatoire, suffisamment intenses et réalisant l'aspect d'une atteinte polyarticulaire fébrile.

♀ 8 ans.
25,900 kgs.
RAM
CN



OBSERVATION N° 3

Il s'agit d'une petite fille, âgée de 8 ans ; elle pèse 23,900 kgs. Elle est atteinte d'une première crise de rhumatisme articulaire aigu ayant débuté huit jours après une angine. Cette crise était caractérisée par des arthralgies touchant successivement les deux genoux puis le coude, et enfin, la cheville gauche. Ces arthralgies s'accompagnaient d'une fièvre à 39° ; l'auscultation cardiaque était normale. Les examens complémentaires pratiqués à ce moment mettent en évidence un syndrome inflammatoire important (V.S.G.: 85-I20, fibrine 7,36, A.S.L.O.: 400 U.).

Quinze jours plus tard, devant la persistance de ces anomalies cliniques et biologiques (V.S.G. : I08-I27, fibrine : 8,62, A.S.L.O.: I.600) le médecin traitant décide de faire hospitaliser l'enfant au Centre ; il y est d'emblée traité par 50 mg de prednisone par jour (soit 2 mg/kg). Le taux de l'haptoglobine et la vitesse de sédimentation globulaire suivent leur évolution habituelle sous l'effet de la corticothérapie.

A l'arrêt de la corticothérapie, le taux de l'haptoglobine est normal à 2 examens successifs ; la vitesse de sédimentation globulaire est élevée, mais l'absence de traitement à visée antiinflammatoire ne l'empêchera pas de se normaliser 3 semaines après.

En conclusion, cette observation démontre qu'il est inutile de prolonger le traitement lorsque le taux de l'haptoglobine est redevenu normal.

OBSERVATION N° 4

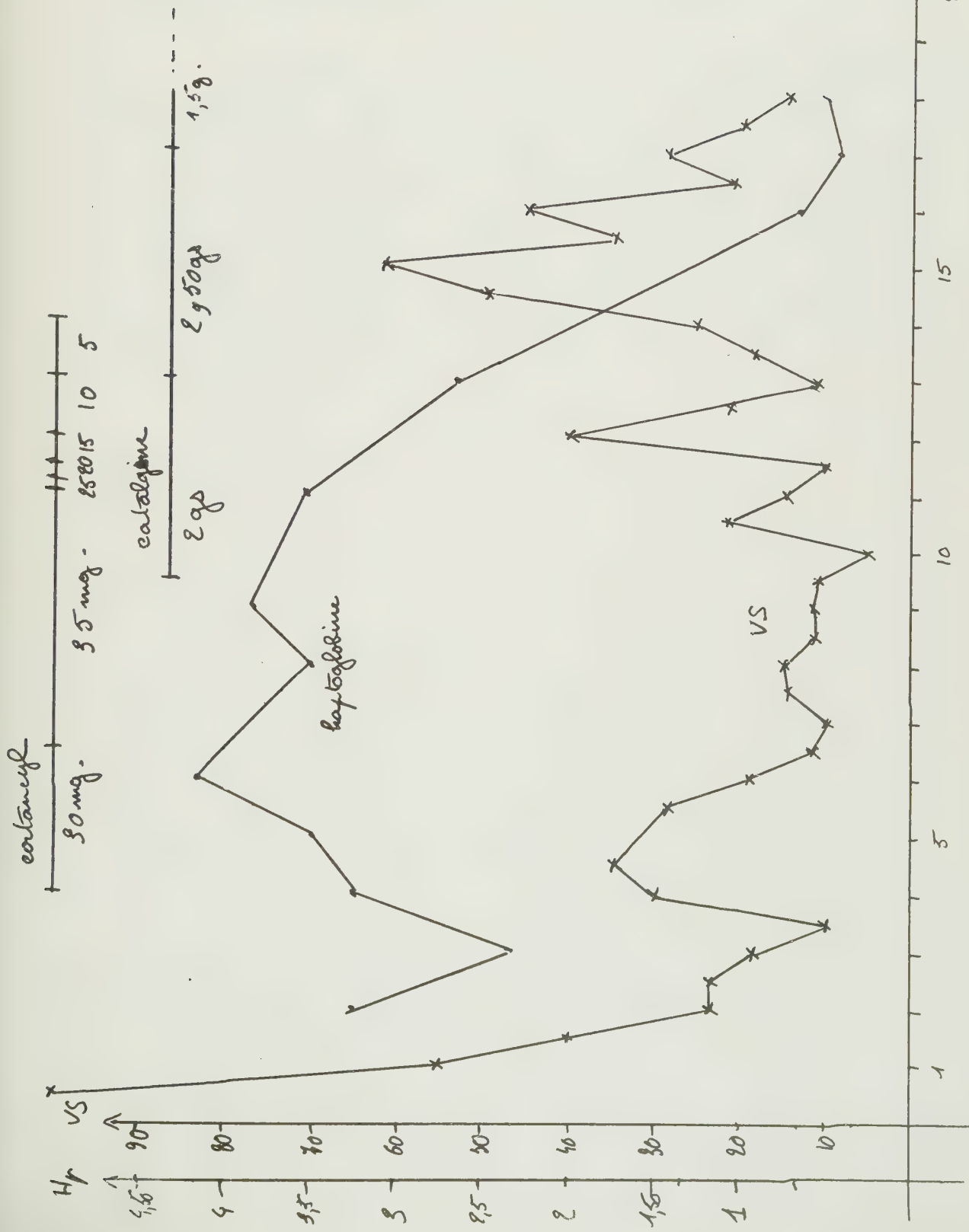
Il s'agit d'une petite fille de 4 ans, entrée au Centre 8 jours après un épisode marqué par des arthralgies du genou droit. Elles s'accompagnaient d'un syndrome inflammatoire franc (V.S.G.:102) et de stigmates d'une infection streptococcique récente (A.S.L.O.:800 U, 13.800 globules blancs). L'auscultation cardiaque était normale, mais on notait un allongement transitoire de l'espace P-R à l'E.C.G. qui passait de 12 à 15/100 de seconde.

Devant cette forme paucisymptomatique le diagnostic était hésitant et on se contenta de garder l'enfant en observation, pour faire la part entre un possible rhumatisme postinfectieux banal et une forme atypique de crise de rhumatisme articulaire aigu.

Dans un premier temps, malgré l'absence de traitement antiinflammatoire, l'haptoglobulinémie et la V.S.G. baissèrent. Mais au cours de la 4ème semaine se produisit un clocher thermique (39,3°), accompagné par une accélération du pouls (130), une élévation simultanée de l'haptoglobulinémie et de la V.S.G.. Devant cette reprise de l'activité inflammatoire, le doute n'était plus permis et l'enfant était mis au traitement par la prednisonne (30 mg/jour, soit 1,5 mg/kg).

Dès lors, on constate, comme c'est la règle générale, la chute rapide de la V.S.G. et la baisse plus lente de l'haptoglobulinémie.

A la fin du traitement, on assiste à des oscillations de grande amplitude de l'indice sédimentométrique. Mais à ce moment le taux de l'haptoglobuline est normal. On décide donc d'arrêter la corticothérapie, d'autant plus que les effets néfastes de



Dossier #2405-
 RAA1 EN
 4 ans,

ce traitement commencent à se faire sentir (obésité). Une salicylothérapie de quelques jours est instituée dans le but de combattre les anomalies de la vitesse de sédimentation. D'ailleurs les oscillations sédimentaires s'épuisent progressivement ; le taux de l'haptoglobine est stable et reste normal. L'examen clinique est normal, mis à part un excès pondéral certain, qui peut faire craindre dans l'avenir des perturbations dans les mécanismes physiologiques de la croissance.

En bref, le diagnostic de cette forme très particulière de rhumatisme articulaire aigu est très difficile. La surveillance attentive de l'haptoglobinémie pendant la période d'observation a aidé l'établissement du diagnostic. Lorsque le taux de l'haptoglobine est redevenu normal, nous avons pu, sans crainte arrêter la corticothérapie, malgré les inquiétantes oscillations de la vitesse de sédimentation. Ces dernières n'ont pas reçu d'explication satisfaisante. En tout cas, il est sûr qu'elles ne traduisent pas le degré de l'inflammation.

CONCLUSIONS

Cette étude est basée sur l'exploitation des résultats de dosages de l'haptoglobine qui ont été effectués au laboratoire du Professeur Jayle ; toutes les observations proviennent du Centre de Cardio-Rhumatologie Infantile de Nanterre.

L'étude a porté sur 1.157 dosages pratiqués sur 251 enfants de 4 à 16 ans hospitalisés à Nanterre et atteints de R.A.A..

La moyenne arithmétique de l'ensemble des dosages fait apparaître les résultats suivants :

1° - L'évolution du taux de l'haptoglobine se fait en plusieurs phases : une première période, durant environ 3 mois à partir du début de la crise, est marquée par la diminution régulière du taux de l'haptoglobine ; cette période est contemporaine du traitement corticoïde.

Elle est suivie d'une seconde période de 3 mois environ où la moyenne des taux reste modérément élevée et ce n'est qu'à partir du 7ème mois que tous les taux sont normaux.

2° - Il n'y a pas de parallélisme entre le tracé de la vitesse de sédimentation globulaire et celui de l'haptoglobine. En effet, 2 semaines après le début de la corticothérapie, le taux de la V.S.G. n'est que modérément augmenté, alors que celui de l'haptoglobine est encore très élevé. A la 4ème semaine de la maladie, l'indice sédimentrique passe par sa valeur la plus faible, alors que le taux de l'haptoglobine est encore relativement élevé. Il n'est par rare de rencontrer des valeurs d'haptoglobine comprises entre 3 et 4 grammes avec des taux normaux de la V.S.G..

A l'arrêt de la corticothérapie, 2 éventualités sont possibles (augmentation de la V.S.G. et taux d'haptoglobine normal, ou bien augmentation de la V.S.G. et du taux de l'haptoglobine).

On ne peut donc pas aisément prévoir s'il s'agit d'un rebond passager ou d'une évolutivité durable sans tenir compte des taux de l'haptoglobine. Lorsque le taux de l'haptoglobine est augmenté au 4^{ème} mois, on peut prévoir que les altérations biologiques seront plus prolongées. Le mécanisme de l'augmentation de la V.S.G. à cette période est inconnu. Selon le professeur Jayle, elle traduit, peut-être, l'apparition de certaines macroglobulines de défense ou d'une légère hyperfibrinémie réactionnelle. Ce qui est certain c'est qu'elle ne s'accompagne pas d'une rechute.

En bref, la diminution du taux de l'haptoglobine sous traitement corticoïde est beaucoup plus lente que la chute de la V.S.G. et elle suit une pente beaucoup plus régulière et plus parallèle à l'évolution de l'état inflammatoire, semble-t-il.

L'allure de la courbe des taux de l'haptoglobine est différente selon l'âge des enfants : il est à noter que plus l'enfant est jeune, plus la décroissance est rapide. Ce fait semble lié à des différences dans la posologie de la corticothérapie, les enfants les plus jeunes ayant reçu, en moyenne, des doses plus importantes si on se réfère à leur poids.

Nous n'avons pas noté de différence entre les taux observés chez les enfants qui sont porteurs d'une atteinte cardiaque et ceux qui sont indemnes. Souvent le traitement cortisonique, dont on sait les graves inconvénients lorsqu'il est prolongé, est interrompu avant que le taux de l'haptoglobine soit tout à fait normalisé. Malgré cela, nous n'avons jamais constaté d'aggravation ou d'apparition d'une complication cardiaque au cours et à distance du traitement. Bien au contraire, nous avons noté une amélioration sensible dans 10% des cas d'atteinte cardiaque certaine à l'entrée au Centre ; sachant que le pronostic d'une crise de R.A.A. est essentiellement lié à la possibilité d'une atteinte cardiaque, il semble qu'il n'y ait pas lieu de prolonger nécessairement la corticothérapie jusqu'à normalisation totale de l'haptoglobine ; mais on peut continuer selon les règles actuelles, à appliquer une corticothérapie de 6 semaines à 3 mois selon qu'il n'y a pas ou qu'il y a une atteinte cardiaque.

Ainsi, le taux de l'haptoglobine est un critère solide et fiable pour apprécier l'évolutivité du syndrome inflammatoire au cours du R.A.A. ; lorsque le taux de l'haptoglobine est élevé et la V.S.G. normalisée, l'interruption de la corticothérapie est suivie le plus souvent, du rebond de la maladie. La répétition du dosage de l'haptoglobine est du plus grand intérêt pour suivre l'évolution de cette maladie.

Les références sur ce sujet sont très nombreuses ; le lecteur peut se reporter aux thèses de Max Auvray et de François Barbet-Massin pour les plus anciennes ; voici les plus récentes :

1. A F A N A S I E V E.N.

"Investigation of blood serum glycoproteins in children during the active stage of rheumatism". PEDIATRYA MOSKVA 1966, 45, n°4, p 15 à 17. (résumé en anglais)

2. AUVRAY M.

"Les fractions électrophorétiques albumine et alpha-deux globulines sériques. Leur évolution au cours, au décours et à distance de la crise de R.A.A. chez l'enfant". Thèse PARIS 1962

3. BADR EL DIN, KHALIL et KASSEM.

"Haptoglobin level in some diseases of infancy and child-hood". ACTA PEDIATRICA SCANDINAVIA, Stockholm 1966, 55, n°6, p 584 à 592.

4. BARBET-MASSIN F.

"Le test au Cétavlon" Thèse PARIS 1963.

5. BERNSTEIN - ALLERHAND.

"Abnormalities of serum proteins as criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever". AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES. 1964, 247, n°4, p 431 à 437.

6. BISERTE G.

"Intérêt de l'étude des séromucoïdes perchlorosolubles et de l'orosomucoïde dans la surveillance du R.A.A.". ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1958, 15, n°6, p 800 à 815.

7. BYWATERS

"Rheumatic fever and rheumatoid arthritis" BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1965, I, n° 5451, p 1655 à 1657.

8. CARAMANIAN

"Diagnostic biologique du rhumatisme articulaire aigu"
RFVUE DU PRATICIEN, 1959, 9, n° 3, p 273.

9. CHEVALLIER J. ET GOUILLET PH.

"Les tests biologiques de l'inflammation rhumatismale au cours, au décours et à distance de la crise de rhumatisme articulaire aigu". PATHOLOGIE-BIOLOGIE, 1964, 12, n° 15-16/17-18 p 828 à 836.

10. GILBERT G., LAMONTAGNE, DAVID

"Evolution et prophylaxie de 440 cas de fièvre rhumatismale".
UNION MEDICALE DU CANADA, Montréal, 1967, 96, n° 10, p 1187 à 1193.

11. GIRAUD

"Etude clinique de 110 cas de R.A.A. chez l'enfant", MARSEILLE MEDICAL, 1965, 102, n°9, p 633 à 687.

12. JAKUBCOVA , MICHALKO

"Relation between rheumatic fever and chorea minor in the light of laboratory tests". CEKOSLOVFNSKA PEDIATRIE, 1961, 16, n° 12, p 1086 à 1089.

13. JAYLE M-F.

"Les haptoglobines, étude biochimique, génétique et physiopathologique". MASSON éditeur, PARIS, 1962.

14. JAYLE M-F. , ENGLER R., DEGRELLE H.

"Les sialoglycoprotéines plasmatiques dans le syndrome d'agression et la croissance tissulaire". EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE, Masson éditeur, Trentième série, 1970.

15. LAPLANE R. , SALBREUX, POLONOVSKI, SARFATI.

"Une étude biologique de la maladie de Bouillaud chez l'enfant, à propos de 100 cas traités par la phényl-butazone". ANNALS DE PEDIATRIE, 1961, 37, n° 113, p 200 à 217.

16. LEWENFISZ , WOJNAROWSKA

"Evaluation du processus rhumatique actif chez l'enfant sur la base du comportement de la fraction alpha-2 globuline dans le plasma". PEDIATRIA POLSKA, 1963, 38, n°2, p 167 à 171 (résumé en français).

17. MAC EWEN

"Acute rheumatic fever". ARTHRITIS AND RHEUMATISM, 1961, 4, n° 3, p 310 à 313.

18. MAGGI

"Tests d'activité rhumatismale : le syndrome protéique du sérum". REVUE DU RHUMATISME, 1958, 25, n° 2, p 85 à 92.

19. MALPAS, LANDON

"Rheumatic fever in the young adult". ANNUALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, 1960, 19, n° 3, p 262 à 267.

20. MOZZICONACCI P., ATTAL et CARAMANIAN

"Comment fixer la durée du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud". SEMAINE DES HOPITAUX, ANNALES DE PEDIATRIE, 1961, 37, N° 58/10, p 2.775/435 à 2.780/440.

21. MOZZICONACCI P.

"Interprétation des réactions biologiques au cours du R.A.A.". LES ENTRETIENS DE BICHAT, 1958, p 431 à 434.

22. MURRAY R.K.

"Haptoglobin and rheumatic fever ; BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1966, I, n° 5490, p 762 à 765.

23. NADIJDINA

"Modifications des fractions protéiques du sérum sanguin chez les enfants atteints de R.A.A. en fonction de diverses modalités thérapeutiques". VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSVA 1958, 3, n° 4, p 31 à 35.

24. WILKOSZEWSKI , KOLINSKA

"Le séromucoïde et les composants hydrocarbonés des glycoprotéines du sérum sanguin au cours de la maladie rhumatismale chez les enfants". ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1966, 23, n° 2, p 207.

